

巨噬细胞焦亡促进动脉粥样硬化发生发展的作用及其机制研究进展

周梦丹 李库林 王如兴

(南京医科大学附属无锡市人民医院心血管内科, 江苏 无锡 214000)

【摘要】 动脉粥样硬化是一种危害人类生命健康的慢性疾病。巨噬细胞作为炎症反应的重要介质,参与动脉粥样硬化发生发展。近年来研究发现,巨噬细胞焦亡是促进动脉粥样硬化发生发展的重要机制,其中胱天蛋白酶-1-Gasdermin 家族介导的巨噬细胞焦亡在动脉粥样硬化中起到关键作用。因此减轻巨噬细胞焦亡可能是逆转动脉粥样硬化的潜在治疗靶点。现主要综述巨噬细胞焦亡促进动脉粥样硬化发生发展及其相关抑制药物的治疗前景。

【关键词】 巨噬细胞;细胞焦亡;动脉粥样硬化;胱天蛋白酶

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.12.013

Macrophage Pyroptosis in Promoting the Occurrence and Development of Atherosclerosis

ZHOU Mengdan, LI Kulin, WANG Ruxing

(Department of Cardiology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu, China)

【Abstract】 Atherosclerosis is a chronic disease that threatens human life and health. Macrophage, as an important mediator of inflammatory response, is involved in the development of atherosclerosis. Pyroptosis is a key cause of macrophage death in atherosclerotic plaques. In recent years, it has been found that macrophage pyroptosis is an important mechanism to promote the occurrence and development of atherosclerosis, and the caspase-1-GSDMD mediated macrophage pyroptosis pathway plays a key role in atherosclerosis. Therefore, alleviating macrophage pyroptosis is a potential therapeutic target for reversing atherosclerosis. This article mainly reviews the promotion of macrophage pyroptosis in the occurrence and development of atherosclerosis and the treatment prospects of related inhibitors.

【Keywords】 Macrophage; Pyroptosis; Atherosclerosis; Caspase

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是造成心脑血管疾病发生的主要原因^[1]。高脂血症、高血压、高血糖和吸烟等是 AS 的主要危险因素^[2]。在 AS 的早期, AS 相关危险因素可以导致脂肪沉积物在血管内壁中积聚并损伤内皮细胞^[3],损伤的内皮细胞表达趋化因子并募集单核细胞^[4],这些单核细胞在富含生长因子和促炎细胞因子的局部微环境中分化为巨噬细胞^[4]。巨噬细胞通过其表面的清道夫受体,可快速识别并吞噬脂肪沉积物,转化为泡沫细胞,从而形成最早的 AS 斑块^[1]。在 AS 的晚期,泡沫细胞释放脂质和组织因子成为坏死核心,形成不稳定斑块^[5]。不稳定斑块易发生破裂,导致血栓形成,引起血管腔快速闭塞导致心力衰竭、心肌梗死、心律失常甚至猝死的发生^[6]。

因此,巨噬细胞作为斑块的重要组成部分及炎症反应的重要介质,参与 AS 的所有阶段^[7]。

1 巨噬细胞焦亡

细胞焦亡是由各种生理和病理因素激活胱天蛋白酶(caspase)后,活化 Gasdermin(GSDM)家族从而介导的细胞程序性死亡^[8]。人类 GSDM 家族包括 GSDMA、GSDMB、GSDMC、GSDMD、GSDME 和 GSDMF^[9]。目前,主要有 4 条不同的通路诱导细胞焦亡,包括通过 caspase-1 介导的典型途径、通过 caspase-11/4/5 介导的非典型途径、凋亡 caspase 激活介导途径和其他 caspase 介导的通路^[10]。

细胞焦亡可以释放死亡宿主细胞的细胞质内容物,从而启动炎症反应,加剧 AS^[11]。细胞焦亡是导致

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82370342)

通信作者:李库林, E-mail:liyantong2002@126.com

AS 斑块中巨噬细胞死亡的关键原因,斑块中的细胞焦亡可以诱发炎症反应,导致巨噬细胞转变为泡沫细胞,加剧 AS^[12]。因此,巨噬细胞焦亡在 AS 的发生发展进程中起到关键作用。

2 巨噬细胞焦亡与 AS

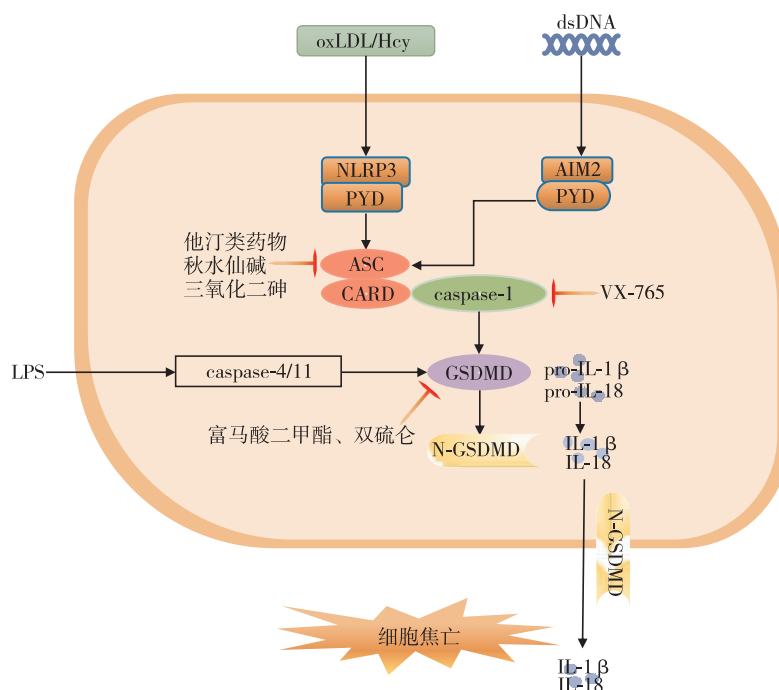
2.1 巨噬细胞焦亡典型途径促进 AS

caspase-1 介导的典型途径的产生依赖炎症小体的激活。其中,炎症小体可以促进细胞因子的成熟并以细胞焦亡的形式诱导细胞死亡^[11]。目前由 caspase-1-GSDMD 激活的典型途径已发现可以由含 NOD 样受体(NOD-like receptor, NLR)家族成员中的 NLRP1、NLRP3、NLRC4 以及黑色素瘤缺乏因子 2 炎症小体(absent in melanoma 2 inflammasome, AIM2)等炎症小分子介导,其中 NLRP3 最为广泛^[13]。

2.1.1 NLRP3-caspase-1-GSDMD 介导的典型巨噬细胞焦亡途径

NLRP3 结构域氨基末端吡啶结构域(an amino

N-terminal pyrin domain, PYD)通过含有 caspase 募集结构域的细胞凋亡相关斑点样蛋白质(apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC)与 caspase-1 胱天蛋白酶激活募集结构域(caspase activation and recruitment domain, CARD)连接,激活 caspase-1^[14]。caspase-1 可以切割 GSDMD 的 N 端和 C 端结构域,使其分离。N 端结构域在细胞质膜上寡聚化,产生孔隙,一方面成为白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 和 IL-18 转运的通道;另一方面质膜孔隙允许离子流动,导致细胞内外离子梯度失衡,引起细胞肿胀破裂、细胞内容物释放、细胞膜及细胞器被破坏。二者共同参与细胞焦亡^[11]。巨噬细胞是 IL-1 β 和 IL-18 的主要来源,IL-1 β 和 IL-18 主要负责 AS 中 caspase-1 介导的细胞焦亡,并通过释放趋化因子和蛋白酶等促进斑块破裂和动脉血栓形成,最终引起动脉血管闭塞^[11]。AS 斑块中巨噬细胞焦亡也可诱发炎症,使巨噬细胞转变为泡沫细胞,进一步加剧 AS^[12](见图 1)。



注:oxLDL,氧化型低密度脂蛋白;Hcy,同型半胱氨酸;dsDNA,双链 DNA;VX-765, caspase-1 选择性抑制剂;LPS,脂多糖。

图 1 巨噬细胞焦亡典型及非典型途径示意图

血浆中低密度脂蛋白胆固醇及同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)升高是 AS 发生发展的重要危险因素^[15-16]。研究^[17]发现氧化型低密度脂蛋白(oxidized low-density lipoprotein, oxLDL)可以诱导巨噬细胞形成泡沫细胞。oxLDL 通过诱导巨噬细胞中细胞焦亡相关分子生物学标志物 NLRP3、caspase-1、N-GSDMD、IL-18 和 IL-1 β 的表达升高,引起巨噬细胞焦

亡^[17]。而先天性免疫的重要调节因子 TRIM64 是激活 NLRP3 炎症小体的重要启动因素^[17]。因此,在 oxLDL 诱导巨噬细胞形成泡沫细胞的过程中 caspase-1-GSDMD 的典型途径起重要作用。

抑制 caspase-1-GSDMD 的典型途径是药物抗 AS 的重要靶点。以槲皮素为代表的天然抗氧化剂已被证明对 AS 有效。Cong 等^[18]研究发现其与抑制

caspase-1-GSDMD 的典型途径密切相关。在 AS 小鼠模型中,氧化相关蛋白复合物 KEAP1-NRF2 表达增加,引起细胞焦亡典型通路相关分子 NLRP3、caspase-1 表达升高,激活巨噬细胞焦亡典型通路。而槲皮素可以通过与 KEAP1 分子的 Arg483 位点结合,增强 NRF2 活性,抑制 NLRP3-caspase-1-GSDMD 介导的巨噬细胞焦亡,逆转 AS。Zhang 等^[19]发现 Hcy 可以通过激活巨噬细胞的内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS),引起细胞线粒体钙超载及诱导 ERS 相关蛋白结合至 NLRP3 启动子区,增强 NLRP3 转录,激活 NLRP3-caspase-1-GSDMD 典型途径,导致巨噬细胞死亡,加重 AS。同时使用 caspase-1 选择性抑制剂(VX-765)可以逆转细胞裂解和细胞焦亡从而缓解巨噬细胞焦亡。

2.1.2 AIM2-caspase-1-GSDMD 介导的典型巨噬细胞焦亡途径

AIM2 是先天免疫受体,可被各种生理及病理因素所释放的双链 DNA 激活,在 AS 早期启动、进展以及斑块晚期破裂中发挥作用。AIM2 可以激活 caspase-1 介导的典型途径的巨噬细胞焦亡^[20]。Fidler 等^[21]研究发现在潜能未定克隆性造血引起 AS 的小鼠模型中,AS 斑块范围增大和核心坏死更为明显。其主要机制是激活 AIM2-caspase-1-GSDMD 介导的巨噬细胞焦亡,促进 AS 血管内血栓形成。相关研究^[22]发现 AIM2 抑制剂氧化苯肼可以通过减少 ASC 酪氨酸去磷酸化,从而抑制 AIM2 的激活,最终减轻巨噬细胞焦亡(见图 1)。

2.2 巨噬细胞焦亡非典型途径促进 AS

巨噬细胞焦亡非典型途径主要是由细胞内毒素受体 caspase-11/4 介导,由革兰氏阴性细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)激活^[23]。LPS 的识别促进 caspase-11/4 的快速寡聚化,导致 GSDMD 裂解成 N-GADMD 形成孔隙,促进细胞因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放,最终导致细胞焦亡^[10](见图 1)。

Jiang 等^[24]发现 GSDMD 和 caspase-4 的 mRNA 表达在冠心病患者的外周血单核细胞中上调,其中 caspase-4 的表达与冠状动脉 AS 的严重程度密切相关;同时体内研究表明 caspase-11 减少可以在很大程度上减少 AS 病变的体积及巨噬细胞浸润。高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)是促进 AS 发生、发展的核蛋白^[25]。体外机制研究^[26]表明 caspase-11/4 介导的炎症部分是通过 GSDMD 介导的巨噬细胞焦亡发生的。Liang 等^[26]发现巨噬细胞衍生的细胞外囊泡可以通过装载 HMGB1 小干扰 RNA(siHMGB1),减少巨噬细胞转化成泡沫细胞,同时抑

制 LPS 激活 caspase-11-GSDMD 的巨噬细胞非典型焦亡途径。因此,靶向 caspase-11/4-GSDMD 通路可作为治疗 AS 的替代策略。

2.3 凋亡 caspase 介导细胞焦亡途径

细胞凋亡是限制病原体复制、防止感染传播和维持组织稳态的基本防御机制, caspase-3 是凋亡相关 caspase^[27]。巨噬细胞凋亡参与 AS 斑块的不同阶段。在早期病变中,巨噬细胞凋亡会通过抑制炎症来限制斑块的形成;在晚期斑块中,巨噬细胞凋亡抑制炎症,加速斑块坏死或破裂,导致血管内血栓形成^[28]。同时有研究^[29]发现在 AS 早期,巨噬细胞对凋亡的易感性增加,减少 AS 斑块大小从而延缓 AS 进展,但在晚期则会增加斑块的大小同时增加斑块破裂的风险。而焦亡相关蛋白 GSDME 可以被 caspase-3 切割并活化,同时增强 caspase-3 活性,使细胞凋亡转化为细胞焦亡^[30]。Wei 等^[31]发现 GSDME 主要在 AS 巨噬细胞中表达,并在晚期 AS 进展中起到关键作用。信号转导及转录活化因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)是加剧 AS 的关键分子。体内研究^[31]发现在高脂饮食喂养的 AS 小鼠模型中 STAT3 表达增加,上调磷酸化转录激活因子 3,靶向激活 GSDME 启动子区域,增强其转录,引起 GSDME 表达升高。而上调的 GSDME 可以增加 caspase-3 的活性并促进其将巨噬细胞凋亡转化为巨噬细胞焦亡。因此 caspase-3 介导的巨噬细胞焦亡是 STAT3 促进 AS 的重要途径。而在 GSDME 基因敲除小鼠中,IL-1 β 等炎症因子基因转录以及表达水平下降减少,AS 程度减轻。

3 巨噬细胞焦亡治疗 AS 的潜在靶点

3.1 NLRP3 抑制剂可以抑制巨噬细胞焦亡治疗 AS

他汀类药物具有调脂及稳定 AS 斑块的作用。Zha 等^[32]发现他汀类药物可以通过抑制 NLRP3、caspase-1、N-GSDMD 及 IL-1 β 的表达,有效减少巨噬细胞焦亡,从而稳定斑块。秋水仙碱是一种非选择性 NLRP3 抑制剂。Li 等^[33]发现秋水仙碱可以通过抑制 NLRP3 炎症小体的激活从而抑制巨噬细胞焦亡,达到治疗慢性冠状动脉疾病的作用。同时,临床试验^[34]表明对慢性冠状动脉疾病患者每日给予 0.5 mg 秋水仙碱后,发生心血管事件的风险显著低于接受安慰剂的患者。三氧化二砷用于心脏支架涂层可以抑制支架内再狭窄。另有研究^[35]发现三氧化二砷可以抑制 NLRP3 的表达及 caspase-1 的激活,从而抑制 caspase-1-GSDMD 诱导的典型细胞焦亡途径,减少巨噬细胞焦亡,有效抑制 AS 的进展(见图 1)。

3.2 GSDMD 抑制剂可以抑制巨噬细胞焦亡治疗 AS

由于 GSDMD 是巨噬细胞焦亡的关键蛋白,因此

开发出有前途的 GSDMD 抑制剂可以作为治疗 AS 的潜在药物^[36]。Humphries 等^[37]发现富马酸二甲酯可以通过阻断 NLRP3、NLRC4 或 AIM2 激活诱导的细胞焦亡,减少 GSDMD 的 N 端结构域形成和细胞裂解,延缓 AS。Hu 等^[38]发现双硫仑最初用于治疗酒精成瘾、新冠病毒感染。其主要机制是抑制 GSDMD 活化,减少 GSDMD N 端结构域造成的细胞孔隙,防止细胞裂解。因此,富马酸二甲酯及双硫仑通过影响 GSDMD 的作用或可作为治疗 AS 的潜在药物,其在巨噬细胞焦亡中的作用有待进一步研究(见图 1)。

4 总结及展望

综上所述,巨噬细胞焦亡在 AS 的早期及晚期进程中起到重要作用,本文主要从巨噬细胞焦亡的各种途径分别总结其在 AS 中起到的作用及其机制。然而,目前针对巨噬细胞焦亡对于 AS 的作用较为集中在典型途径上,尤其是 NLRP3 相关的典型途径上,而对于其他非典型途径的机制仍有待进一步研究。巨噬细胞焦亡相关蛋白如 NLRP3 炎症小体、GSDMD 蛋白和 caspase 均可以作为治疗 AS 的靶点。

但大量证据仍支持巨噬细胞焦亡是有效防治 AS 的新靶点。对巨噬细胞焦亡致 AS 的作用及机制的进一步探索以及靶向治疗巨噬细胞焦亡新药物的不断开发,将为 AS 的临床诊断和治疗提供更多的思路与方法,以巨噬细胞焦亡作为治疗 AS 的相关药物靶点仍有巨大研究空间。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wu J, He S, Song Z, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14:1185587.
- [2] Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and inflammation: insights from the theory of general pathological processes[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):7910.
- [3] Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial dysfunction in atherosclerotic cardiovascular diseases and beyond: from mechanism to pharmacotherapies[J]. *Pharmacol Rev*, 2021, 73(3):924-967.
- [4] Jinnouchi H, Guo L, Sakamoto A, et al. Diversity of macrophage phenotypes and responses in atherosclerosis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(10):1919-1932.
- [5] Hou P, Fang J, Liu Z, et al. Macrophage polarization and metabolism in atherosclerosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(10):691.
- [6] Ma J, Zhang H, Chen Y, et al. The role of macrophage iron overload and ferroptosis in atherosclerosis[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11):1702.
- [7] Chen R, Zhang H, Tang B, et al. Macrophages in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic targets[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9(1):130.
- [8] Wei X, Xie F, Zhou X, et al. Role of pyroptosis in inflammation and cancer[J]. *Cell Mol Immunol*, 2022, 19(9):971-992.
- [9] Newton K, Strasser A, Kayagaki N, et al. Cell death[J]. *Cell*, 2024, 187(2):235-256.
- [10] Rao Z, Zhu Y, Yang P, et al. Pyroptosis in inflammatory diseases and cancer[J]. *Theranostics*, 2022, 12(9):4310-4329.
- [11] Lin L, Zhang MX, Zhang L, et al. Autophagy, pyroptosis, and ferroptosis: new regulatory mechanisms for atherosclerosis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:809955.
- [12] Qian Z, Zhao Y, Wan C, et al. Pyroptosis in the initiation and progression of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:652963.
- [13] Wei Y, Yang L, Pandeya A, et al. Pyroptosis-induced inflammation and tissue damage[J]. *J Mol Biol*, 2022, 434(4):167301.
- [14] Fu J, Wu H. Structural mechanisms of NLRP3 inflammasome assembly and activation[J]. *Annu Rev Immunol*, 2023, 41:301-316.
- [15] Albosta MS, Grant JK, Taub P, et al. Inclisiran: a new strategy for LDL-C lowering and prevention of atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2023, 19:421-431.
- [16] Paganelli F, Mottola G, Fromont J, et al. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular disease: is the adenosinergic system the missing link[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1690.
- [17] Luo X, Weng X, Bao X, et al. A novel anti-atherosclerotic mechanism of quercetin: competitive binding to KEAP1 via Arg483 to inhibit macrophage pyroptosis[J]. *Redox Biol*, 2022, 57:102511.
- [18] Cong L, Liu X, Bai Y, et al. Melatonin alleviates pyroptosis by regulating the SIRT3/FOXO3 α /ROS axis and interacting with apoptosis in Atherosclerosis progression[J]. *Biol Res*, 2023, 56(1):62.
- [19] Zhang S, Lv Y, Luo X, et al. Homocysteine promotes atherosclerosis through macrophage pyroptosis via endoplasmic reticulum stress and calcium disorder[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):73.
- [20] Baatarjav C, Komada T, Karasawa T, et al. dsDNA-induced AIM2 pyroptosis halts aberrant inflammation during rhabdomyolysis-induced acute kidney injury[J]. *Cell Death Differ*, 2022, 29(12):2487-2502.
- [21] Fidler TP, Xue C, Yalcinkaya M, et al. The AIM2 inflammasome exacerbates atherosclerosis in clonal haematopoiesis[J]. *Nature*, 2021, 592(7853):296-301.
- [22] Mambwe B, Neo K, Javanmard Khameneh H, et al. Tyrosine dephosphorylation of ASC modulates the activation of the NLRP3 and AIM2 Inflammasomes[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:1556.
- [23] Abu khweek A, Amer AO. Pyroptotic and non-pyroptotic effector functions of caspase-11[J]. *Immunol Rev*, 2020, 297(1):39-52.
- [24] Jiang M, Sun X, Liu S, et al. Caspase-11-Gasdermin D-mediated pyroptosis is involved in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:657486.
- [25] Zhao F, Guo Z, Hou F, et al. Magnoflorine alleviates "M1" polarized macrophage-induced intervertebral disc degeneration through repressing the HMGB1/Myd88/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:701087.
- [26] Liang W, Wei R, Zhu X, et al. Downregulation of HMGB1 carried by macrophage-derived extracellular vesicles delays atherosclerotic plaque formation through Caspase-11-dependent macrophage pyroptosis[J]. *Mol Med*, 2024, 30(1):38.
- [27] Zhan J, Wang J, Liang Y, et al. Apoptosis dysfunction: unravelling the interplay between ZBP1 activation and viral invasion in innate immune responses[J]. *Cell Commun Signal*, 2024, 22(1):149.
- [28] Li M, Wang ZW, Fang LJ, et al. Programmed cell death in atherosclerosis and vascular calcification[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5):467.
- [29] Gautier EL, Huby T, Witztum JL, et al. Macrophage apoptosis exerts divergent effects on atherogenesis as a function of lesion stage[J]. *Circulation*, 2009, 119(13):1795-804.
- [30] Hu Y, Liu Y, Zong L, et al. The multifaceted roles of GSDME-mediated pyroptosis in cancer: therapeutic strategies and persisting obstacles[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12):836.

- [28] Lai Y, He J, Gao X, et al. Involvement of plasminogen activator inhibitor-1 in p300/p53-mediated age-related atrial fibrosis[J]. *PeerJ*, 2023, 11:e16545.
- [29] Li Q, Lai Y, Gao X, et al. Involvement of plasminogen activator inhibitor-1 and its related molecules in atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation[J]. *PeerJ*, 2021, 9:e11488.
- [30] Datta Chaudhuri R, Datta R, Rana S, et al. Cardiomyocyte-specific regression of nitrosative stress-mediated S-Nitrosylation of IKK γ alleviates pathological cardiac hypertrophy[J]. *Cell Signal*, 2022, 98:110403.
- [31] Fan M, Yang K, Wang X, et al. Lactate promotes endothelial-to-mesenchymal transition via Snail1 lactylation after myocardial infarction[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(5):eade9465.
- [32] Fang Z, Wang X, Sun X, et al. The role of histone protein acetylation in regulating endothelial function[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:672447.
- [33] Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, et al. Histone acetylation domains are differentially induced during development of heart failure in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1771.
- [34] Vlad ML, Manea SA, Lazar AG, et al. Histone acetyltransferase-dependent pathways mediate upregulation of NADPH oxidase 5 in human macrophages under inflammatory conditions: a potential mechanism of reactive oxygen species overproduction in atherosclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019:3201062.
- [35] Shi J, Wang QH, Wei X, et al. Histone acetyltransferase P300 deficiency promotes ferroptosis of vascular smooth muscle cells by activating the HIF-1 α /HMOX1 axis[J]. *Mol Med*, 2023, 29(1):91.
- [36] Kawase Y, Sunagawa Y, Shimizu K, et al. 6-Shogaol, an active component of ginger, inhibits p300 histone acetyltransferase activity and attenuates the development of pressure-overload-induced heart failure[J]. *Nutrients*, 2023, 15(9):2232.
- [37] Strachowska M, Robaszkiewicz A. Characteristics of anticancer activity of CBP/p300 inhibitors—Features of their classes, intracellular targets and future perspectives of their application in cancer treatment[J]. *Pharmacol Ther*, 2024, 257:108636.
- [38] He ZX, Wei BF, Zhang X, et al. Current development of CBP/p300 inhibitors in the last decade[J]. *Eur J Med Chem*, 2021, 209:112861.
- [39] Sunagawa Y, Tsukabe R, Irokawa Y, et al. Anserine, a histidine-containing dipeptide, suppresses pressure overload-induced systolic dysfunction by inhibiting histone acetyltransferase activity of p300 in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(4):2344.
- [40] Funamoto M, Sunagawa Y, Katanasaka Y, et al. Highly absorptive curcumin reduces serum atherosclerotic low-density lipoprotein levels in patients with mild COPD[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11:2029-2034.
- [41] Shimizu K, Sunagawa Y, Funamoto M, et al. The synthetic curcumin analogue GO-Y030 effectively suppresses the development of pressure overload-induced heart failure in mice[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):7172.
- [42] Bapat P, Ghadi R, Chaudhari D, et al. Tocophersolan stabilized lipid nanocapsules with high drug loading to improve the permeability and oral bioavailability of curcumin[J]. *Int J Pharm*, 2019, 560:219-227.
- [43] Zorro Shahidian L, Haas M, Le Gras S, et al. Succinylation of H3K122 destabilizes nucleosomes and enhances transcription[J]. *EMBO Rep*, 2021, 22(3):e51009.

收稿日期:2024-05-19

(上接第 1117 页)

- [31] Wei Y, Lan B, Zheng T, et al. GSDME-mediated pyroptosis promotes the progression and associated inflammation of atherosclerosis[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):929.
- [32] Zha S, Yu X, Wang X, et al. Topical simvastatin improves lesions of diffuse normolipemic plane xanthoma by inhibiting foam cell pyroptosis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:865704.
- [33] Li H, Yang H, Qin Z, et al. Colchicine ameliorates myocardial injury induced by coronary microembolization through suppressing pyroptosis via the AMPK/SIRT1/NLRP3 signaling pathway[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2024, 24(1):23.
- [34] Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, et al. Colchicine in patients with chronic coronary disease[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(19):1838-1847.
- [35] Li Z, Zou X, Lu R, et al. Arsenic trioxide alleviates atherosclerosis by inhibiting CD36-induced endocytosis and TLR4/NF- κ B-induced inflammation in macrophage and ApoE^{-/-} mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128:111452.
- [36] Burdette BE, Esparza AN, Zhu H, et al. Gasdermin D in pyroptosis[J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(9):2768-2782.
- [37] Humphries F, Shmuel-galia L, Ketelut-carneiro N, et al. Succination inactivates gasdermin D and blocks pyroptosis[J]. *Science*, 2020, 369(6511):1633-1637.
- [38] Hu JJ, Liu X, Xia S, et al. Fda-approved disulfiram inhibits pyroptosis by blocking gasdermin D pore formation[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(7):736-745.

收稿日期:2024-07-23